

β -转化生长因子及其受体在硬皮病中的意义

钱欢,郑敏 综述

(浙江大学医学院附属第二医院,浙江 杭州 310009)

[摘要] 系统性硬皮病(SSc)病因不清,以成纤维细胞过度合成细胞外基质(ECM)并沉积于皮肤及肺部,导致组织纤维化为主要特征。目前认为, β -转化生长因子(TGF β)及其受体在硬皮病发病机制中起重要作用。TGF β 通过与成纤维细胞上的受体结合,激活Smads信号通路,上调细胞外基质的基因转录和翻译,诱导SSc病变;并在多种辅助受体及细胞因子的影响下,最终导致疾病发生。探索针对SSc中TGF β 通路的特异性治疗方法,在纤维化疾病临床治疗中具有重要意义。

[关键词] 硬皮病,系统性;转化生长因子 β ; β -转化生长因子; β -转化生长因子受体; 成纤维细胞
[中图分类号] R 593.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2009)04-0415-07

Transforming growth factor- β and its receptors in scleroderma

QIAN Huan, ZHENG Min (Department of Dermatology and Venereology, The Second Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

[Abstract] The hallmark of scleroderma is fibrosis by excessive extracellular matrix (ECM) deposition in the skin, lung, and other organs. Increasing evidence suggests that overexpression of transforming growth factor- β (TGF- β) and its receptors play a key pathogenic role in the development of tissue fibrosis in scleroderma. TGF- β is known to induce the expression of ECM proteins in the pathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. Investigations into TGF- β pathways will suggest new treatment strategies for fibrotic diseases.

[Key words] Scleroderma, systemic; Transforming growth factor beta; TGF- β ; TGF- β receptor; Fibroblasts

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2009,38(4):415-421.]

系统性硬皮病(systemic sclerosis, SSc)是一种细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度合成并沉积于皮肤和内脏器官,造成组织器官纤维硬化,出现功能障碍的结缔组织疾病^[1]。其主要特点为自身免疫性炎症反应,广泛血管损害,间质和血管周围组织进行性纤维化^[1-2]。胶原是导致本病纤维化的ECM沉积物中最主要的成分,而胶原合成主要依赖成纤维细胞,故成纤维细胞的数量和活性与胶原沉积

密切相关。近年来,研究发现 β -转化生长因子(transforming growth factor β , TGF β)及其受体的过度表达,是启动成纤维细胞异常纤维化

收稿日期:2008-07-24 修回日期:2008-10-14

作者简介:钱欢(1986-),女,硕士研究生,皮肤科。

通讯作者:郑敏(1956-),教授,博导,从事银屑病、红斑狼疮等免疫性皮肤病和色素性血管性皮肤病的治疗与研究,E-mail:minzju@gmail.com

的重要因素,在硬皮病发病机制中起关键作用。

1 组织纤维化与硬皮病

硬皮病主要病理组织学特点是 ECM,特别是其中的胶原成分过度合成和沉积,导致组织器官纤维化,引起各种组织增生、变硬或疤痕形成^[3]。培养 SSc 皮肤和肺部的成纤维细胞均显示胶原纤维增多和表型改变。TGF β 过度表达是启动异常纤维化的重要因素^[4],它能刺激正常成纤维细胞增殖,并诱导其转分化为肌成纤维细胞。SSc 皮肤标本中的肌成纤维细胞数量较正常皮肤多,尤其在真皮深部^[5]。肌成纤维细胞是一种特殊类型的成纤维细胞,与伤口愈合和纤维化进程有关,在病理性纤维增生中持续存在,导致慢性疤痕的 ECM 过度收缩^[6]。其胞浆中含大量 α -平滑肌纤维肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),由 α -SMA⁺ 肌成纤维细胞大量表达的含额外结构域 A 的纤维连接蛋白和 THY-1 蛋白,与 SSc 密切相关,且仅见于病理情况^[7]。肌成纤维细胞除长驻成纤维细胞来源外,可有多种起源,包括上皮细胞-间充质细胞转化(epithelial/endothelial-mesenchymal, EMT)途径产生的长驻间充质细胞和骨髓干细胞来源的循环成纤维细胞样细胞^[3]。

2 β -转化生长因子与硬皮病

TGF β 是转移生长因子超家族的主要成员之一,作为调节细胞增殖和分化的多功能细胞因子,长期来被认为是促进和维持结缔组织生长的关键因素,也是多种进行性纤维化疾病的根源。即使配体不足时,TGF β 通路的特异性变化也会引起 ECM 合成剧增^[8]。TGF β 分 β 1、 β 2 和 β 3 3 个亚型,在 SSc 中均异常表达。TGF β 1 能直接促 ECM,如胶原、纤连蛋白和蛋白聚糖的转录、合成和分泌^[3]。TGF β 1 信号通路缺失会导致上皮内瘤形成,说明成纤维细胞的活性和邻近上皮细胞的致癌潜能受 TGF β 1 调节^[9]。但是,仅通过成纤维细胞上调 TGF β 1 不足以导致疤痕疙瘩形成,还需其他信号分子激活 TGF β 1 并维持细胞存活^[10]。TGF β 2 和 TGF β 3 升高则与 SSc 的基因易感性有关^[11]。SSc 皮损处组织切片染色或体外细胞培养的众多研究报告中,

TGF β 作为促纤维化生长因子的作用并不一致。原因可能在于标本来自疾病的不同时期。TGF β 主要作用于纤维化起始阶段,而非纤维化过程中^[8,12]。动物模型研究提示,SSc 病灶处的成纤维细胞主要来自循环血液和由上皮细胞 EMT 途径转化产生^[13-14]。关于 SSc 中 TGF β 基因多态性的研究目前存在争议^[15]。以上资料表明了 TGF β 参与 SSc 纤维化及其参与方式。

3 β -转化生长因子受体与硬皮病

TGF β 要发挥生物学作用,必须与丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶特异性受体复合物结合。TGF β 受体(TGF β receptor, T β R)的改变是 TGF β 功能异常的关键。目前研究较多的是 T β R I 和 T β R II,已发现 7 种 T β R I,又称激活素受体样激酶(activin receptor-like kinase, ALK)-1 至 7,和 5 种 T β R II。TGF β 与 T β R II 有高亲和力,结合后会招募特异性 T β R I, T β R I 与 T β R II 各以二聚体形式结合成异四聚体复合物。随后, T β R II 通过转磷酸化作用将 T β R I 甘氨酸-丝氨酸区磷酸化,被活化的 T β R I 构型变化,激活下游 Smads 信号通路。

Smads 是 TGF β 最重要的胞内信号转导分子,根据功能不同分 3 种亚型:受体调节 Smad (Smad1 ~ 3、5 和 8, R-Smad),共介导 Smad (Smad4, Co-Smad)和抑制性 Smad (Smad6 和 7, I-Smad)。胞内 Smad 2,3 直接被 T β R I 磷酸化激活,与 Smad 4 结合成异源寡聚体复合物,转位入细胞核,与其他转录因子共同调节 ECM 等靶基因的转录和翻译^[16]。I-Smad 通过与 R-Smads 竞争受体和 Co-Smad,及使受体降解,抑制性调节 TGF β 信号通路^[16]。

TGF β 通过 ALK5 和 ALK1 之间的精细平衡调节内皮细胞的功能,TGF β /ALK5 和 TGF β /ALK1 通路在内皮增殖迁移中,分别起抑制和促进的作用。Finsson 等发现人软骨细胞中,ALK1 能抑制 TGF β 信号转导和 ECM 合成,而 ALK5 能促进 Smad3 磷酸化;ALK5 和 ALK1 均能调节 Smad1/5 磷酸化和 Smad3 介导的核转录活性,影响 I 型纤溶酶原激活物抑制因子(plasmin activator inhibitor 1, PAI1)、纤连蛋白和 I 型胶原的表达^[17]。ALK5 在

ALK1 募集和激活过程中有重要作用,内皮缺乏 ALK5 时,以上两条通路都会失活;而 ALK1 在 Smad 水平直接拮抗 ALK5/Smad2/3 通路^[18]。

SSc 中 TβR 或 Smads 水平改变,会导致 ECM 异常沉积。将正常成纤维细胞 TβR I 含量提高两倍,能使其发生 SSc 成纤维细胞样改变,具有促纤维化的作用。可能与异常表达的 TβR I,引起 SSc 成纤维细胞中基质合成相关基因上调有关,但具体机制尚不明确^[19]。Pannu 等证明,TβR I 与 SSc 纤维化程度正相关,而 TβR II 水平只是偶尔升高^[6,19]。Denton 等对转基因小鼠的研究偶然发现,TβR II 激酶缺失的成纤维细胞特异性表达,会导致皮肤和肺的纤维化^[20]。日本学者在 SSc 成纤维细胞体内外培养中,均发现其表达大量 TβR I 和 TβR II^[21]。高加索人种中,TβR II 水平略有上升,而未发表的资料显示在美籍黑人中没有发生变化^[6]。Smads 通路层面,SSc 成纤维细胞能在缺乏 TGFβ 的情况下,直接促进 SMAD2/3 在细胞核中定位并增强其磷酸化^[22];还能使 SMAD7 水平增加^[23]或下降^[22]。目前 TGFβ 受体变化尚未达成共识,可能与入种差异、环境因素有关,也可能是 TβR I 和 SMAD7 在 SSc 各阶段变化不同造成。

结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)在 TGFβ 通路的下游起作用,是刺激 SSc 纤维化的另一个关键因素^[24]。TGFβ 部分生物学作用是由 CTGF 介导的,且不依赖 Smads^[4]。CTGF 只介导 TGFβ 的负面效应,如 SSc 中 ECM 积聚和组织器官纤维化^[4]。其他重要的调节性细胞因子包括肿瘤坏死因子、IL-4、IL-13、内皮素、血小板源性调节因子、免疫反应异常产生的特异性抗原等。

SSc 中纤维化是 TGFβ 直接造成,或是 TGFβ 诱导其它细胞因子间接作用,抑或同时具有,目前尚存在争议。此外,TGFβ 还能激活 p38 MAPK 和 PI3K 通路;激活的 Ras 也有促增生作用,但野生型 p53 和 Smads 能协同调控 TGFβ 的生长调节作用,防止异常新生物形成^[25]。总之,非 Smads 依赖性 TGFβ 信号通路,甚至与 TGFβ 无关的激活事件,在诱导和维持

SSc 病变中均有一定意义^[2]。

4 β-转化生长因子辅助受体的研究进展

除丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶特异性受体外,配体交联实验显示,还存在一些不带激酶结构域的辅助受体,可增强或抑制 TGFβ 的信号转导。包括转化生长因子受体 III、Endoglin、CD109、硫酸(类肝素蛋白多糖)乙酰肝素糖蛋白等^[26]。

4.1 转化生长因子受体 III 转化生长因子受体 III (betaglycan, TβR III) 是 TGFβ 最常见的辅助受体。作为一种膜固定蛋白,TβR III 通过直接与 TGFβ 的各亚型结合,可增加 TGFβ 与受体的结合力;特别是促进 TGFβ2 与 TβR III 的结合,招募并磷酸化 TβR I,进而激活下游途径^[27-28]。但其胞内糖胺聚糖的结构域与抑制 TβR I / TβR II 复合物形成有关^[26]。因此,目前认为 TβR III 对 TGFβ 通路有双重调节的作用。大量研究发现,TβR III 能抑制肿瘤细胞的血管生成、直接扩散和转移,如乳腺癌^[29]、非小细胞肺癌^[30]、前列腺癌^[31]和胰腺癌^[32]。使用可溶性 TβR III 能阻断 TGFβ 诱导的细胞纤维化^[24]。目前已有将 TβR III 应用于多种纤维化疾病治疗的研究,如慢性肝损造成的肝纤维化^[33]和梗阻性细支气管炎^[34]。但尚未 TβR III 在 SSc 中作用的报道,开展 TβR III 应用于 SSc 诊治的研究,将具有重要的科研和临床意义。

4.2 Endoglin Endoglin 又名 CD105,是在数量上仅次于 TβR III 的辅助受体^[26],也是一种二聚体膜糖蛋白,可作为整联蛋白或其他 RGD 配体的连接分子,抑制性调节 TGFβ 受体复合物的生物学效应。Endoglin 细胞内外的结构域都能与 TβR I 和 ALK5 交互作用,负向调节 TGFβ/ALK5 通路^[35];其异常表达还能抑制 Smad3 的转录活性^[36]。根据细胞浆内蛋白位置不同,Endoglin 分为两类,L-Endoglin (mrl 70 000)和S-Endoglin(mrl 60 000)。L-Endoglin 协同 ALK1-Smad1-Id1 通路,促进 TGFβ1 介导的细胞增殖;而 S-Endoglin 辅助 ALK5-Smad2-PAI1 转导。L-Endoglin 和 S-Endoglin 在 TGFβ1 介导的 I 型胶原和 CTGF 表达中,分别起抑制和促进作用^[37]。

Endoglin 是公认的内皮特异性标志,但多种细胞能表达 Endoglin,如合体滋养层细胞、血管平滑肌细胞和神经脊干细胞^[38],其高表达与肾纤维化和类风湿性关节炎等多种疾病密切相关^[26]。Wipff 等发现,Endoglin 基因编码异常与 SSc 患者患肺动脉高压有关^[39],而肺纤维化是肺动脉高压的主要危险因素之一。Endoglin 表达于人的表皮和皮肤附件上,正常滤泡间上皮中,Endoglin 局限于基底层角质细胞^[40-41];在 SSc 的表皮血管内皮细胞和成纤维细胞上,Endoglin 表达均增加,程度直接与疾病进展有关^[41]。Endoglin 的异位表达能削弱单核细胞和成肌细胞的 TGF β 通路^[42]。Endoglin 的 mRNA 在造血干细胞向肌成纤维细胞的转化过程中恒定表达,表明其在 TGF β 促进肌成纤维细胞的基质分泌中具有重要作用。转染 Endoglin 至成纤维细胞中能抑制沉淀过程、核 Smads 通路和 TGF β 调节的 CTGF 启动子活性。因此,正常皮肤中,Endoglin 可能通过削弱 TGF β 1 信号通路来抑制皮肤癌变^[40,43]。同理,SSc 病灶中 Endoglin 的高表达可能是一种负反馈调节机制,抑制 TGF β 增生对成纤维过程的进一步激活^[41]。

4.3 CD109 CD109 是新发现的细胞表面抗原,为糖基化磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidy-linositol, GPI) 结合的糖蛋白,属于含硫酯的 α 2-理巨球蛋白 (α 2-macroglobulin, α 2M) 家族成员。目前发现 CD109 表达于表皮角质形成细胞,能激活乳腺、唾液腺、泪腺和前列腺基底细胞的 T 细胞、血小板、内皮细胞和肌上皮细胞^[44];还表达于多种肿瘤细胞株,如肺鳞癌、乳腺癌和宫颈癌^[45-47]。CD109 是角质形成细胞中 TGF β 受体信号通路的重要成分,通过直接调节受体活性来负向调节 TGF β 通路。CD109 能抑制 TGF β 1 介导的 PAI-1 和纤维连接蛋白合成、角质细胞生长和伤口愈合^[42]。研究还发现, GPI 锚蛋白表达于成纤维细胞^[48]和角质形成细胞中^[42],合成缺失时, TGF β 作用会增强,进而影响皮肤细胞的生成、稳态和修复^[42],但尚不清楚其在 SSc 发病机制中的具体作用。

综上所述,近年来,大量研究探索 TGF β 及

其受体在硬皮病发病机制中的作用,并取得了一定的成果。虽然,在细胞信号转导途径和基因调控规律等层面上, TGF β 在 SSc 中的意义仍需进一步完善,但检测或干涉 TGF β 及其通路上的蛋白或 mRNA 水平,在纤维化疾病的早期诊断、治疗上具有重要应用价值,受到越来越多的关注。例如,血清 TGF β 1 高表达见于前列腺癌、直肠癌、慢性病毒性肝炎;还与乳腺癌放疗、腹膜透析造成的多种病理性纤维化有关。而 TGF β 1 基因多形性则与多种器官纤维化、高血压等疾病的易感性有关^[27]。硬皮病治疗方面,由于病因不清,至今尚无特效疗法。目前常规治疗以器官为基础,也有不少免疫调节药物,但仍缺乏有效手段逆转组织纤维化^[1-2]。动物研究发现,在小鼠中 Smad7 表达增加或 Smad3 表达缺失能缓解博来霉素诱导的肺纤维化^[49];应用 TGF β 抗体能逆转肾脏纤维化^[50];阻断 SSc 中 TGF β 通路能终止纤维化进程^[51]。有临床实验证明,双重内皮素受体阻滞剂波生坦能有效治疗 SSc 的两种血管并发症:肺动脉高压和指尖溃疡^[51]。Denton 等将安全剂量的 TGF β 1 的拮抗剂应用于 SSc 患者,并未发现有治疗效果,但也没有发现有毒性^[52]。因此,需要进一步探索 SSc 中 TGF β 的作用,寻找特异有效的治疗方法;同时,要评估靶向治疗的疗效,如与目前常用的大剂量免疫抑制剂比较,在纤维化疾病的治疗上具有重要意义。

References:

- [1] DENTON C P, BLACK C M, ABRAHAM D J. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006, 2: 134-144.
- [2] VARGA J, ABRAHAM D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3): 557-567.
- [3] WYNN T A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis [J]. *J Pathol*, 2008, 214: 199-210.
- [4] IHN H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF beta and CTGF [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2002, 14: 681-685.
- [5] TOMASEK J J, GABBIANI G, HINZ B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of

- connective tissue remodelling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3: 349-363.
- [6] DESMOULIERE A, CHAPONNIER C, GABBIANI G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast [J]. *Wound Repair Regen*, 2005, 13: 7-12.
- [7] RAJKUMAR V S, HOWELL K, CSISZAR K, et al. Shared expression of phenotypic markers in systemic sclerosis indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7: 1113-1123.
- [8] PANNU J, TROJANOWSKA M. Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16 (6): 739-745.
- [9] BHOWMICK N A, CHYTIL A, PLIETH D, et al. TGF β signalling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia [J]. *Science*, 2004, 303(5659): 848-851.
- [10] CAMPANER A B, FERREIRA L M, GRAGNANI A, et al. Upregulation of TGF-beta1 expression may be necessary but is not sufficient for excessive scarring [J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(5): 1168-1176.
- [11] SUSOL E, RANDS A L, HERRICK A, et al. Association of markers for TGF- β 3, TGF β 2 and TMP1 with systemic sclerosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39 (12): 1332-1336.
- [12] LEASK A. Scar wars: is TGF the phantom menace in scleroderma [J]? *Arthritis Res Ther*, 2006, 8: 213.
- [13] HASHIMOTO N, JIN H, LIU T, et al. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113: 243-252.
- [14] KALLURI R, NEILSON E G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112: 1776-1784.
- [15] ALLANORE Y, WIPFF J, KAHAN A, et al. Genetic basis for systemic sclerosis [J]. *Joint Bone Spine*, 2007, 74(6): 577-583
- [16] SHI Y, MASSAGUE J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus [J]. *Cell*, 2003, 113: 685-700.
- [17] FINNISON K, PARKER W, TEN D P, et al. ALK1 Opposes ALK5/Smad3 signaling and expression of extracellular matrix components in human chondrocytes [J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(6): 896-906.
- [18] GOUMANS M J, VALDIMARSDOTTIR G, ITOH S, et al. Activin receptor-like kinase (ALK)1 is an antagonistic mediator of lateral TGF β /ALK5 signaling [J]. *Mol Cell*, 2003, 12: 817-828.
- [19] PANNU J, GARDNER H, SHEARSTONE J R, et al. Increased levels of transforming growth factor beta receptor type I and up-regulation of matrix gene program: A model of scleroderma [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 3011-3021.
- [20] DENTON C P, ZHENG B, EVANS L A, et al. Fibroblast-specific expression of a kinase-deficient type I transforming growth factor β (TGF β) receptor leads to paradoxical activation of TGF β signaling pathways with fibrosis in transgenic mice [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 25109-25119.
- [21] YAMANE K, IHN H, TAMAKI K. Epidermal growth factor up-regulates expression of transforming growth factor β receptor type I in human dermal fibroblasts by phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway: resistance to epidermal growth factor stimulation in scleroderma fibroblasts [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 1652-1666.
- [22] DONG Chun-ming, ZHU Shou-kang, WANG Tao, et al. Deficient Smad7 expression: a putative molecular defect in scleroderma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99: 3908-3913.
- [23] ASANO Y, IHN H, YAMANE K, et al. Impaired Smad7-Smurf-mediated negative regulation of TGF-beta signaling in scleroderma fibroblasts [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113: 253-264.
- [24] VERONA E V, TANG Y, MILLSTEAD T K, et al. Expression, purification and characterization of BG (E) R I: a novel pan-TGF beta inhibitor [J]. *Protein Eng Des Sel*, 2008, 21(7): 463-473.
- [25] CORDENONSI M, MONTAGNER M,

- ADORNO M, et al. Integration of TGF-beta and Ras/MAPK signaling through p53 phosphorylation [J]. *Science*, 2007, 315: 840-843.
- [26] MANDA S K, OLIVER E. TGF β receptors: Assembly, signalling, and disease relevance [J]. *Signal Transduction*, 2006, 6: 301-313.
- [27] BLOBE G C, SCHIEMANN W P, LÖDISH H F. Role of transforming growth factor beta in human disease [J]. *New Engl J Med*, 2000, 342, 1350-1358.
- [28] MASSAGUE J, GOMIS R R. The logic of TGF- β signaling [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580, 2811-2820.
- [29] DONG M, HOW T, KIRKBRIDE K C, et al. The type III TGF-beta receptor suppresses breast cancer progression [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117: 206-217.
- [30] FINGER E C, TURLEY R S, DONG M, et al. TbetaR III suppresses non-small cell lung cancer invasiveness and tumorigenicity [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29: 528-535.
- [31] TURLEY R S, FINGER E C, HEMPEL N, et al. The type III transforming growth factor-beta receptor as a novel tumor suppressor gene in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(3): 1090-1098.
- [32] GORDON K J, DONG M, CHISLOCK E M, et al. Loss of type III transforming growth factor beta receptor expression increases motility and invasiveness associated with epithelial to mesenchymal transition during pancreatic cancer progression [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(2): 252-262.
- [33] EZQUERRO I J, LASARTE J J, DOTOR J, et al. A synthetic peptide from transforming growth factor beta type III receptor inhibits liver fibrogenesis in rats with carbon tetrachloride liver injury [J]. *Cytokine*, 2003, 22(1-2): 12-20.
- [34] LIU M, SUGA M, MACLEAN A A, et al. Soluble transforming growth factor-beta type III receptor gene transfection inhibits fibrous airway obliteration in a rat model of Bronchiolitis obliterans [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(3): 419-423.
- [35] LEBRIN F, DECKERS M, BERTOLINO P, et al. TGF-beta receptor function in the endothelium [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65: 599-608.
- [36] GUO B, SLEVIN M, LI C, et al. CD105 inhibits transforming growth factor- β -Smad3 signalling [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24: 1337-45.
- [37] VELASCO S, ALVAREZ M P, PERICACHO M, et al. L- and S-endoglin differentially modulate TGF{beta}1 signaling mediated by ALK1 and ALK5 in L6E9 myoblasts [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 6): 913-919.
- [38] TEN D P, GOUMANS M, PARDALI E. Endoglin in angiogenesis and vascular diseases [J]. *Angiogenesis*, 2008, 11: 79-89.
- [39] WIPFF J, KAHAN A, HACHULLA E, et al. Association between an endoglin gene polymorphism and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(4): 622-625.
- [40] QUINTANILLA M, RAMIREZ J R, PEREZ G E, et al. Expression of the TGF-beta coreceptor endoglin in epidermal keratinocytes and its dual role in multistage mouse skin carcinogenesis [J]. *Oncogene*, 2003, 22(38): 5976-5985.
- [41] LEASK A, ABRAHAM D J, FINLAY D R, et al. Dysregulation of transforming growth factor beta signaling in scleroderma: overexpression of endoglin in cutaneous scleroderma fibroblasts [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 1857-1865.
- [42] FINNISON K W, TAM B Y, LIU K, et al. Identification of CD109 as part of the TGF-beta receptor system in human keratinocytes [J]. *FASEB J*, 2006, 20: 1525-1527.
- [43] PEREZ G E, VILLA M M, SANTOS J, et al. A role for endoglin as a suppressor of malignancy during mouse skin carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 10268-10277.
- [44] HASEGAWA M, HAGIWARA S, SATO T, et al. CD109, a new marker for myoepithelial cells of mammary, salivary, and lacrimal glands and prostate basal cells [J]. *Pathol Int*, 2007, 57(5): 245-250.
- [45] SATO T, MURAKUMO Y, HAGIWARA S, et al. High-level expression of CD109 is frequently detected in lung squamous cell carcinomas [J].

Pathol Int, 2007, 57:719-724.

[46] HASEGAWA M, MORITANI S, MURA-KUMO Y, et al. CD109 expression in basal-like breast carcinoma [J]. Pathol Int, 2008, 58(5): 288-94.

[47] ZHANG Jing-min, MIZUO H, KUMI K, et al. CD109 expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. Pathol Int, 2005, 55(4):165-169.

[48] TAM B Y, FINNISON K W, PHILIP A. Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins regulate transforming growth factor-beta signaling in human keratinocytes [J]. J Biol Chem, 2003, 278:49610-49617.

[49] LAKOS G, TAKAGAWA S, CHEN S J, et al. Targeted disruption of TGF-beta/Smad3 signaling modulates skin fibrosis in a mouse model of scleroderma [J]. Am J Pathol, 2004, 165(1):203-217.

[50] BORDER W A, NOBLE N A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis [J]. N Engl J Med, 1994, 331:1286-1292.

[51] DENTON C P. Therapeutic targets in systemic sclerosis [J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9 (Suppl 2):S6.

[52] DENTON C P, MERKEL P A, FURST D E, et al. Recombinant human anti-TGFβ1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled Phase I / I trial of CAT-192 [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56:323-333.

[责任编辑 黄晓花]



《浙江大学学报:医学版》征订和征稿启事

《浙江大学学报:医学版》是由国家教育部主管,浙江大学主办的报道医药学等方面研究成果的学术性刊物,从2002年起,被生物医学领域中最权威的数据库美国《医学索引》,即IM/Medline收录,刊物印刷本被美国国立医学图书馆永久收藏。2008年,《浙江大学学报:医学版》被《中文核心期刊要目总览》(第五版)收录。

《浙江大学学报:医学版》主要登载医学、药学、生物医学以及相关学科的学术论文。读者对象为医务工作者、医药学教育和科研人员,以及研究生等。

《浙江大学学报:医学版》欢迎校内外广大作者来稿,稿件的取舍以学术质量为标准,一视同仁。投稿须知请查阅期刊网址(<http://www.journals.zju.edu.cn/med>)上所登载的要求。

《浙江大学学报:医学版》编辑部地址:浙江省杭州市天目山路148号;邮编:310028;联系电话:0571-88272797;电子信箱:zdxbyxb@zju.edu.cn;国内邮发代号:32-2,国外邮发代号BM 6585;订阅:全国各地邮局。